

В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец

МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. Сообщение 1

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Микроангиопатические гемолитические анемии (МАГА) – это гемолитические анемии неиммунного генеза, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов. Причинами их могут быть: заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, ряд инфекций, приём некоторых лекарств. Они могут также возникнуть после трансплантации органов и тканей, после тяжёлых ожогов, при злокачественных опухолях, ДВС – синдроме, гигантской гемангиоме и др. Эти анемии часто сопровождаются нарушением функции почек, вплоть до ОПН, нарушением деятельности других органов и систем, в том числе центральной нервной системы из-за повреждения микрососудов. В мазках периферической крови выявляются «фрагментированные» эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. Свободный гемоглобин плазмы и непрямой билирубин повышаются, гаптоглобин снижается, в моче – гемоглобин, гемосидерин. Анемия носит гиперрегенераторный характер, с ретикулоцитозом. Лечение должно быть направлено на купирование первичного патологического процесса.

В обзоре представлены наиболее часто встречающиеся микроангиопатические анемии – гемолитико-уремический синдром (ГУС), или болезнь Гассера, и болезнь Мошковица, или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Представлены их эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и прогноз.

Ключевые слова: микроангиопатические анемии, гемолитико-уремический синдром (ГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), фрагментированные эритроциты.

V. A. Kuvshinnikov, S. G. Shenez

MICROANGIOPATHIC ANEMIA. Message 1

Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) is the hemolytic anemia of non-immune origin associated with mechanical damage of the erythrocyte membrane. Their causes can be: diseases of the kidneys, cardiovascular system, liver, certain infections, the taking of some medicines. They can also occur after transplantation of organs and tissues, severe burns, with malignant tumors, disseminated intravascular coagulation syndrome, giant hemangioma, and others. These anemia are often accompanied by impaired renal function, up to acute renal failure, dysfunction of other organs and systems, including the Central nervous system due to damage of the microvessels. In the peripheral blood smears revealed a «fragmented» red blood cells (helmet cells, Schistocytes) and thrombocytopenia. Free plasma hemoglobin and indirect bilirubin levels rise, haptoglobin decreases, in the urine – hemoglobin, hemosiderin. Anemia have hyperregenerative character, with reticulocytosis. Treatment should be aimed at cupping the primary pathological process.

The review presents the most frequent microangiopathic anemia – haemolytic-uremic syndrome (HUS), or Gasser's disease, and Moskowitz disease, or thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Presented their epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnostics, differential diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords: microangiopathic anemia, hemolytic-uremic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), fragmented erythrocytes.

В патогенезе МАГА играет роль механическое повреждение эритроцитов при взаимодействии поврежденным эндотелием сосудов (хроническая гипертензия, хроническое заболевание почек, гемолитикоуремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошковица, ДВС-синдром, гигантская гемангиома), а также в результате протезирования сердечных каналов, маршевая гемоглобинурия, васкулиты, и т.д. Эти состояния в различной степени могут сопровождаться синдромом внутрисосудистого гемолиза. По-видимому, это объясняется отложением фибрина на стенках (эндотелии) мелких сосудов и их сужением (нити фибрина «режут» эритроциты). В результате в мазках крови выявляются фрагментированные эритроциты, шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. При этих состояниях свободный гемоглобин плазмы повышается, а гаптоглобин снижен, в моче определяется гемосидерин или гемоглобин.

Лечение направлено на купирование первичного патологического процесса.

Катаболизм гемоглобина при ГА объясняется различными видами гемолиза. При внутриклеточном гемолизе выявляется повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, количества уробина в кале и моче. При внутрисосудистом гемолизе отмечается:

1) повышение уровня свободного Нв плазмы крови (N-1,5–2,5 мг/%)

2) гемоглобинурия;

3) гемосидеринурия;

4) понижение уровня гаптоглобина в плазме крови вплоть до его отсутствия;

5) повышение уровня метгемальбумина (соединение свободного гема с альбумином) и метгемоглобина в плазме крови.

Спленэктомия при талассемии проводят по показаниям:

1) повышение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы – более 200–220 мл/кг в год;

2) спленэктомия, сопровождающаяся болями в левом подреберье и угрозой разрыва селезенки;

3) явление гиперспленизма.

Проводится по очень строгим показаниям детям старше 5 лет после вакцинации против менингококковой, пневмококковой и гемофильной В инфекций и после вакцинации против гепатита В (не ранее, чем через 2 недели после окончания вакцинации). Учитывая склонность больного к гиперкоагуляции, назначается профилактическая доза аспирина (80 мг/кг/сут) в раннем послеоперационном периоде.

Талассемии

Талассемии – наследуемые гемолитические анемии, характеризующиеся снижением или отсутствием синтеза одной или более субъединиц глобина, α – талассемия развивается на фоне дефицита синтеза α -цепей, β – талассемия – при снижении синтеза β -цепей глобина.

Механизмы развития талассемий:

1. талассемическая гемоглобинопатия, характеризующаяся избыточным количеством дефектных цепей глобина (Hв Лепора, Hв E Constant Spring и другие аномальные глобины).

2. избыток непарных глобиновых цепей (α , β) индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, собирающихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их. Они скапливаются или в центре эритроцита (мишеневидный эритроцит) или по всей мембране (базофильная пунктация эритроцита). Эти эритроциты фагоцитируются уже в костном мозге (неэффективный эритропоэз), либо в печени и селезенке (отсюда – проявления гемолитической анемии).

α – талассемия обычно возникает в результате делеции генов глобина. При делеции 4-х генов уже внутриутробно развивается тяжелая анемия из-за полного отсутствия синтеза α – цепей глобина с водянкой и внутриутробной гибелью плода. Делеция 3-х генов (болезнь H, гемоглобинопатия H, несмотря на наличие выраженной анемии и повышенного содержания Hв Барта, образуется достаточное для развития плода количество α – цепей глобина. В течении всей жизни у больного сохраняется анемия, в постнатальном периоде преобладает Hв H. Делеция 2-х генов – малая талассемия – умеренная гипохромная микроцитарная анемия, похожая на ЖДА. Делеция одного гена – состояние здорового носительства.

β – талассемия бывает гомозиготная и гетерозиготная. Гомозиготная – большая талассемия, или болезнь Кули. (выходцы из Средиземноморья).

При этом нарушается синтез β – цепей глобина.

Клиника – тяжелое течение гемолитической анемии, с гепатоспленомегалией, развивается в середине первого года жизни;

Без лечения гепатоспленомегалия и анемия прогрессируют, развивается гипотрофия, отставание в росте, гиперплазия костного мозга с башенным черепом, с нависанием лба, гипертрофией верхней челюсти, выступающими скуловыми костями, ретрогнатией (неправильный прикус).

«Бронзовый диабет» – отложение железа в паренхиматозных органах-печени, рапсвеас, сердце, коже – гемохроматоз. Может быть застойной сердечная недостаточность.

Без периодических переливаний эритроцитарной массы дети погибают в первые годы жизни из-за застойной сердечной недостаточности.

Диагностика.

Несмотря на тяжелую анемию наблюдается ретикулоцитопения (из-за дефицита фолиевой кислоты) развивающегося на фоне напряженного неэффективного эритропоэза). В периферической крови – выраженная гипохро-

мия, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты. Общее число эритроцитов снижено, но сывороточный ферритин повышен.

Содержание Hв А резко снижено, Hв F составляет 30–90% от общего гемоглобина.

Лечение:

1) переливание эритроцитарной массы, фолиевая кислота внутрь.

2) спленэктомия

3) учитывая развитие гемосидероза – десфералотерапия (удаление избыточного отложения железа в органах и тканях препаратом десферал).

Гетерозиготная β -талассемия (малая талассемия) не сопровождается нарушением роста и развития ребенка. Отмечается лишь легкая анемия. (Hв- около 100 г/л) – гипохромная с микро- и макроцитозом, повышен гемоглобин А, иногда Hв F.

Лечения не требует.

Метгемоглобинемии

Метгемоглобин (Mt+ Hв) в отличие от общего Hв содержит не восстановленное железо (Fe^{++}), а окисленное (Fe^{+++}). В норме в процессе обратимой оксигенации оксигемоглобин (Hв O_2) частично окисляется в Mt+ Hв, но под влиянием цитохрома В и метгемоглобинредуктазы железа Mt+ Hв быстро восстанавливается, и уровень Mt+ Hв в крови не превышает 0,5–2%. Активность метгемоглобинредуктазы существенно снижена у новорожденных и, особенно, у недоношенных детей. Подъем активности фермента до уровня взрослых происходит к 4 месяцам жизни.

Наследственная метгемоглобинемия может быть следствием

1) структурного изменения Hв (M-гемоглобинопатия, обусловлена замещением гистидина в α и β цепи глобина на тирозин), в результате чего Hв становится патологически склонным к окислению, или же

2) при наличии дефекта в системе гемоглобинредуктазы.

Приобретенная метгемоглобинемия является следствием контакта здорового ребенка, или гетерозигот с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией (НФМ), а также у лиц с гемоглобинопатиями, с нитратами в воде, анилиновыми производными, а иногда с саалицилатами и сульфаниламидами, при употреблении колбасы, мясных консервов, овощей и фруктов с избытком нитратов. Особенно уязвимы в этом плане новорожденные, причем метгемоглобинемия может сопровождаться внутриклеточным гемолизом.

Основным клиническим признаком метгемоглобинемии является грифельно-серый цианоз- без сердечно-легочных поражений и пальцев в виде «барабанных палочек». Цианоз появляется, когда уровень метгемоглобина достигает 15 %, при уровне 50% больные жалуются на одышку, головные боли, а при повышении до 70 % следует кома и смерть. У гомозигот с рождения выявляется цианоз кожи и слизистых, губ, носа, мочек ушей, ногтевого ложа, полости рта. При уровне Mt Hв более 30% дети становятся возбудимыми, усиливается тахикардия, цианоз, могут появляться приступы апноэ.

Количество Hв и эритроцитов в единице объема крови повышено, в то же время, ткани испытывают гипоксию.

При M – гемоглобинемии в случае мутации α – цепи глобина дети цианотичны с рождения, а при мутации β – цепи цианоз проявляется с 3–6 месяцев жизни. Диагноз облегчается пробой с цветом взятой венозной крови. Обычно она

становится на воздухе красной, а в случае описываемой патологии, остается коричневой.

Лечение. Новорожденным и грудным детям назначают аскорбиновую кислоту (0,1–0,15 внутрь × 3 раза в день) или рибофлавин по 0,01 внутрь 2–3 раза в день.

Возможно введение метиленового синего (хромосмон) в дозе 1–2 мг/кг в/венно. Уровень Мт Нв уже через час нормализуется, но через 2–3 часа опять повышается, поэтому препарат дают и в последующем в той же дозе внутрь 3 раза в день. Если повторные введения хромосмона не эффективны, детей обследуют на М-гемоглобинемию или дефицит Г6ФДГ эритроцитов.

Микроангиопатические гемолитические анемии (МАГА) – это гемолитические анемии неиммунного генеза, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов. Причинами их могут быть: заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, ряд инфекций, приём некоторых лекарств. Они могут также возникнуть после трансплантации органов и тканей, после тяжёлых ожогов, при злокачественных опухолях, ДВС – синдроме, гигантской гемангиоме и др. Эти анемии часто сопровождаются нарушением функции почек, вплоть до ОПН, нарушением деятельности других органов и систем, в том числе центральной нервной системы из-за повреждения микрососудов. В мазках периферической крови выявляются «фрагментированные» эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. Свободный гемоглобин плазмы и непрямой билирубин повышаются, гаптоглобин снижается, в моче – гемоглобин, гемосидерин. Анемия носит гиперрегенераторный характер, с ретикулоцитозом. Лечение должно быть направлено на купирование первичного патологического процесса.

Своевременно диагностировать, назначить адекватное лечение, провести дифференциальную диагностику должен и педиатр, и врач-лечебник. Это необходимо для профилактики ряда тяжёлых осложнений, а в ряде случаев для сохранения жизни.

1. ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: научиться диагностировать микроангиопатические анемии, дифференцировать различные виды МАГА, оказывать экстренную и плановую лечебную помощь, уметь организовать диспансеризацию больных.

ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ:

2. СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:

- места гемолиза эритроцитов в организме,
- основные клинические и гематологические признаки различных видов гемолиза,
- лабораторное и клиническое подтверждение того или иного места гемолиза,
- классификацию МАГА,
- диагностику отдельных видов МАГА, дифференциальную диагностику,
- характеристику поражения различных органов и систем при МАГА,
- лечебные и профилактические мероприятия при различных видах МАГА.

3. СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ОВЛАДЕТЬ НАВЫКАМИ:

- выявления больных с различными видами МАГА,
- назначения лабораторного и клинического обследования больных с МАГА,
- интерпретации результатов обследования,
- назначения лечения.

4. СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:

- собрать анамнез,
- составить план обследования,

- составить алгоритм диагностики,
- обосновать диагноз,
- определить метод лечения.

5. ТРЕБОВАНИЯ К ИСХОДНОМУ УРОВНЮ ЗНАНИЙ.

Для полного освоения темы студенту необходимо повторить из:

- нормальной физиологии: функционирование системы кроветворения и утилизация элементов крови,
- биологической химии – обмен билирубина в организме,
- пропедевтики детских болезней – анатомо-физиологические особенности кроветворения у детей разных возрастов, семиотику основных гемолитических анемий у детей,
- патологической физиологии – процесс гемолиза и его виды, особенности гемолиза при различных вариантах МАГА.

6. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН:

1. Как происходит эритропоз и утилизация эритроцитов
2. Как происходит обмен билирубина
3. Клинические признаки гемолиза
4. Место и особенности 2 видов гемолиза
5. Лабораторные и клинические признаки обоих видов гемолиза
6. Клинические и лабораторные признаки разных видов МАГА

7. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ:

1. В каких костях происходит гемопоэз у детей 3 лет? 12 лет?
2. Какие виды гемолиза у детей?
3. Какие лабораторные и клинические данные подтверждают один и другой виды гемолиза?
4. Какая классификация МАГА у детей?
5. Какие нарушения определяются при ГУС?
6. Какие нарушения выявляются при ТТП?
7. Что является причиной МАГА?
8. Что приводит к образованию «шизоцитов» при МАГА?
9. Какие лечебные мероприятия необходимо экстренно предпринять при ГУС?
10. Какие лечебные мероприятия необходимо экстренно предпринять при ТТП?
11. Какие морфологические отличия эритроцитов при различных видах МАГА?
12. Какие показатели крови являются общими для МАГА?

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Микроангиопатические анемии

В патогенезе микроангиопатических гемолитических анемий (МАГА) основную роль играет механическое повреждение эритроцитов при взаимодействии с поврежденным эндотелием сосудов (хроническая гипертензия, хронические заболевания почек, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошковиц, ДВС-синдром, гигантская гемангиома). МАГА могут возникать также в результате протезирования сердечных каналов, при маршевой гемоглобинурии, васкулитах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, инфекциях и т.д. Эти состояния в различной степени могут сопровождаться синдромом внутрисосудистого гемолиза. Эта патология объясняется отложением фибриновых, тромбоцитарных или гиалиновых наслоений на стенках (эндотелии) мелких сосудов и их сужением. В результате в мазках крови выявляются фрагментированные эритро-

циты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. При этих состояниях свободный гемоглобин плазмы повышается, а гаптоглобин снижен, в моче определяется гемосидерин или гемоглобин. При этом может нарушаться функция почек, ЦНС и других органов и систем организма.

Причины гемолитических анемий, связанных с механическим повреждением оболочки эритроцитов (Lanzkowsky, 2000)

Заболевания почек	Гемолитико-уремический синдром Тромбоз почечных вен Отторжение трансплантированной почки Радиационный нефрит Хроническая почечная недостаточность
Заболевания сердечнососудистой системы	Злокачественная гипертензия Коарктация аорты Поражения клапанного аппарата Подострый бактериальный эндокардит аортального клапана Биопротезы
Заболевания печени	Тяжелое поражение гепатоцитов
Инфекции	Диссеминированная герпетическая инфекция Менингококковый сепсис Малярия
Другие	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ДВС-синдром любой этиологии Тяжелые ожоги Гигантская гемангиома Метастазирование опухолей Лекарства (митомидин, циклоспорин А, цитостатики и др.)

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В 1955 г. Gasser с соавторами описали наблюдавшееся ими у детей заболевание, представляющее собой сочетание острой почечной недостаточности (ОПН) с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и назвали его «гемолитико-уремический синдром» (ГУС).

В настоящее время ГУС является наиболее распространенным вариантом тромботической ангиопатии с характерной клинической картиной: неиммунной (Кумбс-отрицательной) гемолитической анемией, сочетающейся с фрагментацией эритроцитов (шизоцитов), увеличением содержания свободного гемоглобина в плазме, ретикулоцитозом и тромбоцитопенией, высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке и ОПН. Это сопровождается гистологическими проявлениями тромботического микроангиопатического процесса (повреждение эндотелия сосудов, усиление агрегации форменных элементов крови и тромбообразование в микрососудистом русле, особенно часто в почках).

Около 70% ГУС описано у детей первого года жизни, начиная с месячного возраста, остальные – у детей старше 4–5 лет и единичные случаи у взрослых, преимущественно у женщин в послеродовом периоде. В детском возрасте ГУС служит одной из наиболее частых причин ОПН. У взрослых заболевание протекает тяжелее и в большинстве случаев носит хронический или рецидивирующий характер; более 50% больных приобретают ХПН или необратимые изменения центральной нервной системы, а 25% могут умереть в острой фазе болезни.

Тяжесть ГУС обуславливают степень анемии и степень нарушения почечных функций; прогноз тем серьезнее, чем более длителен период анурии.

ЭТИОЛОГИЯ ГУС

ГУС – полиэтиологичный синдром, вторичный по отношению к другим заболеваниям, обычно приводящий к тяжёлому повреждению эндотелия сосудов органов-мишеней. По причинам может быть разделен на инфекционные и неинфекционные формы:

Инфекционные:
веротоксин-продуцирующая E. Coli, Shigella dysenteriae,
Микроорганизмы, секретирующие нейраминидазу (Str. Pneumonia и др.)
ВИЧ-инфекция и др.
Неинфекционные:
идиопатический ГУС,
наследственный ГУС (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный),
лекарственный ГУС (циклоспорин А, такролимус, ОКЗТ, хинидин, митомидин С, блеомицин, даунорубин, цитозин-арабинозид, циклофосфамид, карбоплатин, доксорубин, хлорозотоцин, оральные контрацептивы, гемцитабин, тиклопидин, клопидогрель и др.),
ГУС, ассоциированный с беременностью,
ГУС, ассоциированный с трансплантацией органов и тканей,
ГУС, ассоциированный с системной красной волчанкой,
ГУС, ассоциированный со злокачественными опухолями,
ГУС, ассоциированный со склеродермией,
ГУС, ассоциированный со злокачественной гипертензией,
ГУС, наслаивающийся на гломерулонефрит,
ГУС, ассоциированный с антифосфолипидным синдромом.

В зависимости от причины развития ГУС можно выделить 3 его разновидности:

1. ГУС как следствие синдрома ДВС на фоне инфекционного воздействия (кишечной инфекции, обусловленной E. Coli, S. Dysenteriae, острого респираторного вирусного заболевания).

Этот вариант встречается у детей раннего возраста; он доминирует в клинической картине и не всегда удаётся выделить основное заболевание, течение которого он осложняет. При своевременном и адекватном лечении исход, как правило, благоприятный, выход в ХПН крайне редок. Эти особенности и доминирование клиники ГУС позволяют выделить его в отдельную нозологическую форму – ГУС как заболевание детей раннего возраста преимущественно инфекционного генеза.

2. ГУС как состояние, осложняющее течение основного заболевания: системного заболевания соединительной ткани, гломерулонефрита, неблагоприятного течения беременности и родов, связан с приёмом гормональных контрацептивов, обширными оперативными вмешательствами и др.

Данный вариант ГУС обусловлен первичным повреждением эндотелия иммунными комплексами. Встречается у детей дошкольного и школьного возраста, и его симптоматика переплетается с симптоматикой основного заболевания. Этот вариант ГУС целесообразно рассматривать как синдром, а не как отдельное заболевание. Прогноз зависит от исхода основного заболевания.

3. Семейные формы ГУС с аутосомно-рецессивным или доминантным характером наследования.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболелаемость ГУС составляет приблизительно 2,1 на 100 000 населения в год с пиком заболеваемости у детей до 5 лет (6,1 : 100 000) и снижением её у взрослых (0,5 : 100 000) (3). Наибольшая предрасположенность наблюдается у народов Кавказа с серотипом HLA-B40.

Абсолютное большинство причин ГУС связано с геморрагически-диарейным синдромом, при котором наиболее частым этиологическим фактором является *Escherichia coli*, продуцирующая шигаподобный токсин (веротоксины 1 и 2), в первую очередь её серотип O157:H7. Выявлен параллелизм между заболеваемостью ГУС и сезонными колебаниями инфекции *Escherichia coli* O157:H7, пик которой приходится на тёплые месяцы года, особенно у детей раннего возраста. В развитых странах заболеваемость, обусловленная *Escherichia coli*, колеблется от 1 до 30 случаев на 100 000 чел. Во время вспышек инфекции от 38 до 61% инфицированных заболевают геморрагическим колитом, но лишь у 2–8% заболевших развивается ГУС. Наиболее значимым путём передачи инфекции *Escherichia coli* являются продукты питания: загрязнённые фрукты и овощи, мясо, морепродукты, молочные продукты и вода. Водные вспышки были связаны с питьём нехлорированной воды и купанием в водоёмах. Непастеризованный яблочный сок стал причиной нескольких вспышек. Природный резервуар – домашние животные, особенно крупный рогатый скот. Однако, эти микроорганизмы были выделены также у оленей, овец, коз, лошадей, собак, птиц и даже мух. Особенно опасны вспышки инфекции в детских дошкольных учреждениях. Заболеваемость ГУС не ассоциирована с диареей, не носит сезонного характера.

ГУС, не ассоциированный с диарейным синдромом и шига-токсином, включает гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение кишечной инфекции было исключено. Эта форма ГУС носит спорадический или семейный характер. Заболеваемость этой формой ГУС составляет лишь 5–10% всех случаев заболевания, встречается чаще у взрослых. Заболеваемость этой формой ГУС среди детей почти в 10 раз ниже, чем ГУС, ассоциированным с диарейным синдромом (приблизительно 2 случая в год на 1 000 000 человек. Она возникает спорадически или в семьях. С инфекцией, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, связывают 40% случаев неассоциированного с диареей ГУС, и 4,7% всех случаев ГУС у детей США.

ПАТОГЕНЕЗ

Типичной формой, встречающейся в основном у детей, является ГУС, ассоциированный с шига-подобным токсином, или ГУС, ассоциированный с диареей. Кроме *Escherichia coli*, продуцирующей шига-подобный токсин, цитопатогенный к клеткам линии Vero (веротоксин), другим важным микроорганизмом, приводящим к развитию ГУС, является *Shigella dysenteriae*, выделяющая шига-токсин. Шига-подобный токсин может продуцироваться и другими микроорганизмами.

Повреждение эндотелиальных клеток играет центральную роль в патогенезе гемолиза, почечных поражений, тромбоцитопении и других проявлений ГУС. Идентифицировано, по меньшей мере, 5 агентов, способных оказывать повреждающее действие на эндотелиальные клетки при болезни Гассера: эндотоксин, нейрамидаза, эстроген-содержащие контрацептивы, истинный цитотоксин (веротоксин), продуцируемый некоторыми штаммами кишеч-

ной палочки O157 и шигеллами 1 типа (Григорьева-Шига). Веротоксин является шигаподобным токсином 2 типа, который может выделяться многими энтеробактериями (шигеллами Зонне и Флекснера, протейями, сальмонеллами, клебсиеллами и др.), поэтому вероятность развития ГУС имеется у детей при многих острых кишечных инфекциях. Выделяемые при ОКИ энтеровирусы, Коксаки, ЕСНО и аденовирусы не имеют чёткой связи с ГУС.

Результаты проведенных многочисленных исследований указывают на то, что вышеуказанные токсины, изменяя адгезивные свойства и метаболизм эндотелиальных клеток, способствуют развитию воспаления лейкоцитарного типа. В результате эндотелиальные клетки теряют свою тромборезистентность, что приводит к сужению и тромбозу сосудов микроциркуляторного русла. При этом происходит активация адгезии тромбоцитов с последующим отложением фибриновых тромбов на эндотелии микрососудов. Повреждение микроциркуляторного русла при ГУС включают, помимо утолщения стенки сосудов с отёком эндотелия, накопление белков и клеточного детрита в субэндотелиальном слое, в результате чего в поражённых сосудах возникает пространство между эндотелиальными клетками и базальной мембраной, на которой они располагаются. Возникающее сужение просвета капилляров и артериол почек приводит к уменьшению фильтрующей поверхности, в результате чего снижается скорость клубочковой фильтрации и развивается острая почечная недостаточность. Развитие микроангиопатической гемолитической анемии при ГУС объясняется механическим повреждением эритроцитов нитями фибрина при прохождении клеток крови через суженные и частично закупоренные микрососуды (нити фибрина «режут» эритроциты). Сопутствующее оксидантное повреждение мембран эритроцитов вследствие активации перекисного окисления липидов ухудшает их деформируемость и понижает устойчивость к механическому повреждению, тем самым способствуя разрушению эритроцитов – гемолизу.

При ГУС в патологический процесс нередко вовлекаются и другие органы, особенно печень, мозг, сердце и лёгкие. Судорожный синдром, ступор и кома и другие признаки отёка мозга, а также интерстициальный пульмонит (СДР взрослого типа) объясняются как ОПН с гипертензией, так и сосудистыми изменениями, электролитными нарушениями и т.д. Характерен также геморрагический синдром (петехии, экхимозы, носовые и ЖКТ кровотечения, гемоколит).

Подробнее многочисленные механизмы возникновения и развития ГУС представляются следующим образом. При ассоциированном с диареей ГУС, в случае инфицирования штаммами, продуцирующими веротоксин (ВТ), возникает повреждение сосудов слизистой оболочки кишки с развитием геморрагического колита. Высвобождающийся в кишечнике ВТ поступает в печень, где подвергается метаболизму и, частично, в кровь. Первым органом-мишенью на пути проникновения в кровоток ВТ являются лёгкие с возникновением зон лейкоцитарной инфильтрации и секвестрации активированных гранулоцитов в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к формированию респираторного дистресс-синдрома. Повреждение других органов, в первую очередь почек, также предшествует секвестрации активированных гранулоцитов в микроциркуляторной системе и интерстиции органа. Скорее всего, вовлечение различных органов в патологический процесс при ГУС отображает различное, зависящее

от возраста распределение рецепторов к ВТ у детей и взрослых. Рецепторы шигаподобных токсинов, в большей степени глоботризилкерамид (Gb3), присутствуют в мембране эндотелиальных клетках, но больше всего их встречается у детей раннего возраста в клетках капилляров почечных клубочков. С возрастом их количество резко снижается, с этим связывается особенность развития классического ГУС у детей до 3 лет. Установлено, что около 90% детей с ГУС, ассоциированным с диареей – ГУС-(D+) имеют признаки инфицирования веротоксин-продуцирующей *E. Coli* (VTEC). У большинства этих больных был обнаружен серотип O157:H7. Как было отмечено выше, этот возбудитель выделяет 2 вида ВТ – 1 и 2, которые называют также шигаподобными вследствие их сходства с токсинами *Shigella dysenteriae*. ВТ состоит из 2 субъединиц. Субъединица А ответственна за цитотоксические эффекты, тогда как субъединица В имеет высокую степень сродства к мембраносвязанным гликофинголипидам: глоботризилкерамиду (Gb3) и глоботетраозилкерамиду (Ga4), а также к галабиозилкерамиду (Ga2) и пентозилкерамиду (P1). Субъединица А подавляет биосинтез белка в клетке путём инактивации рибосомальных субъединиц. Выявлен и другой механизм воздействия на эндотелиальные клетки веротоксина. Оказалось, что воздействие ВТ приводит к повышению уровня информационной РНК и белковой экспрессии хемокинов, в частности ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и молекул клеточной адгезии, а этим процессам предшествует активация NF-κB. Эти токсины повышают активность 25-го и 26-го генов, которые кодируют хемокины и цитокины, молекулы клеточной адгезии, повышая тем самым связывание воспалительных клеток (лейкоцитов) с эндотелием. Установлено, что продукт жизнедеятельности этих бактерий – липополисахарид (ЛПС) является синергистом с ВТ. Они совместно инициируют воспалительную реакцию в органе-мишени, способствуя продукции медиаторов воспаления – фактора некроза опухоли (TNF-альфа) и интерлейкинов (IL). Фактором, определяющим подверженность эндотелиальных клеток воздействию ВТ, является наличие на их поверхности рецепторов, обладающих высокой степенью сродства к токсину. Клетки не чувствительны к его воздействию до тех пор, пока ограничена экспрессия ими Gb3-рецептора для ВТ. Активно делящиеся клетки эндотелия более чувствительны, чем медленно делящиеся, поскольку экспрессия Gb3-рецептора происходит на ранней S-фазе клеточного цикла. Vero-клетки; имеющие Gb3-рецепторы, на протяжении клеточного цикла могут изменять свою восприимчивость к ВТ в 10 раз. При сравнении клеток эндотелия человека из различных тканей установлено, что эндотелиальные клетки почек в 1000 раз чувствительнее к ВТ, чем клетки эндотелия пупочной вены. Более того, экспрессия Gb3 у них в 50 раз выше. ВТ связывается в почках пропорционально количеству имеющегося Gb3. ВТ-1 связывается с эндотелием сосудов почечных клубочков у детей, но не у взрослых (2). Кроме того, при ГУС-(D+) повреждаются мезангиальные клетки, также выделяющие большое количество Gb3. ВТ накапливается в мезангии, происходит мезангиолизис с некрозом клеток и своеобразным «разжижением» мезангиального матрикса. Главным воздействием вырабатывающихся в повышенном количестве цитокинов является стимулирование тромбообразования и адгезии нейтрофилов на стенках сосудов с последующим высвобождением из них активных форм кислорода. Это, в свою очередь, вызывает активирование полиморфноядерных лейкоци-

тов (ПЯЛ) с высвобождением лизосомальных ферментов, в частности, эластазы. При высоком числе ПЯЛ возрастает концентрация эластазы и альфа1-антитрипсина. Немаловажное значение при ГУС, вероятно, имеет гиповитаминоз E, – дефицит его описан как ГУС-подобный синдром.

У детей, больных ГУС на фоне диареи, были обнаружены признаки нарушения свёртывания крови. С одной стороны, обнаружено было усиление фибринолиза, а с другой – повышение уровня ингибитора активатора плазминогена, что указывает на выраженное ингибирование фибринолиза. Это указывает на сложность патогенеза заболевания, а возможно связано с его стадийностью.

ГУС, не связанный с диареей, (спорадический или атипичный), чаще встречается у детей старшего возраста и взрослых. Заболевание, предшествующее ГУС, не сопровождается диарейным синдромом и, как правило, проявляется в виде инфекции респираторного тракта. Эта разновидность ГУС не связана с сезонным фактором, часто сочетается с тяжёлой артериальной гипертензией, кардиомиопатией и судорогами, характеризуется рецидивирующим течением, и в большинстве случаев заканчивается ХПН (2) а в 25% – летальным исходом.

При ГУС, обусловленном *Streptococcus pneumoniae*, нейраминаза, секретлируемая возбудителем, удаляет остатки сиаловых кислот с поверхности эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия клубочков почек, обнажая Т-криптантинген Thomsen-Friedenreich. Наличие в циркулирующей крови IgM к этому антигену на тромбоцитах и эндотелиальных клетках обуславливает агглютинацию, агрегацию тромбоцитов, которая в свою очередь ведёт к гемолизу, тромбоцитопении, внутрисосудистому тромбообразованию и дальнейшему усилению сосудистых повреждений. Заболевание обычно протекает тяжело и сопровождается респираторным дистресс-синдромом, неврологическими нарушениями и комой, смертность достигает 50%.

У взрослых предрасполагающими к развитию ГУС состояниями следует считать беременность, системные заболевания, семейный анамнез, злокачественную гипертензию, ВИЧ-инфекцию, злокачественные заболевания и терапию противоопухолевыми препаратами. Эти состояния являются причиной более 50% случаев ГУС у взрослых.

Разновидность ГУС, сочетающегося с беременностью, обычно рассматривается как осложнение беременности (преэклампсия, эклампсия, инфицированный выкидыш) и во многих случаях полностью излечивается после родоразрешения. Послеродовой ГУС, обусловленный осложнениями в родах и послеродовом периоде (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, послеродовой сепсис), часто ассоциируется с тяжёлым поражением почек (вплоть до развития кортикального некроза), выраженной артериальной гипертензией и имеет неблагоприятный прогноз.

ГУС, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, считается одной из наиболее частых форм МАГА у взрослых. Его исход непосредственно зависит от течения основного заболевания и при развёрнутой картине СПИД имеет неблагоприятный прогноз. Так же можно охарактеризовать ГУС, встречающийся при злокачественных опухолях и лечении противоопухолевыми препаратами.

Установлено, что ГУС может рецидивировать после трансплантации почки (в 23% случаев), причём, при родственном донорстве риск рецидивов возрастает до 30%, но после лечения циклоспорином А риск рецидивов после трансплантации снижается.

Редкие формы ГУС, не связанные с ОКИ, – аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная. Предполагается, что эти формы ГУС могут быть обусловлены врождённым дефектом системы комплемента, врождённой коллагеновой гломерулопатией (тип 111), дефектом антитромбина 111, нарушением обмена простациклина и врождённой аномалией метаболизма витамина В12 с метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией. У больных с наследственным ГУС был идентифицирован ген 1 хромосомы, обозначенный как фактор Н.

Таким образом ГУС, не связанный с диареей, представляет собой подгруппу, отличающуюся от типичного ГУС по эпидемиологическим, клиническим, гистопатологическим характеристикам и прогнозу, сопряжённому с высокой летальностью. В целом исход при этой форме ГУС хуже. До 50% случаев протекает с развитием терминальной почечной недостаточности или необратимого повреждения головного мозга, а смертность в острой фазе заболевания может достигать 25%. Генетические исследования показали, что семейная форма ГУС связана с нарушениями в системе регуляторных белков комплемента. Аналогичные генетические нарушения были обнаружены при спорадических, идиопатических формах, а также при развитии ГУС на фоне беременности и в послеродовом периоде; а также при ГУС, индуцированном тиклопедином, и постинфекционном ГУС.

Специфичность и сложность механизмов патогенеза ГУС, сочетающих клеточное повреждение с выраженными микроциркуляторными, коагуляционными и гуморальными расстройствами, объясняют частое развитие синдрома полиорганной дисфункции, что в свою очередь создаёт ряд проблем в лечении таких больных и во многом предопределяет исход заболевания.

Гемолиз, связанный с массовым разрушением эритроцитов в суженном капиллярном русле приводит к высвобождению из эритроцитов тромбопластических веществ, которые усиливают проявления ДВС-синдрома. От масштаба его распространённости зависит степень поражения почек. Развивается пятнистый некроз коркового слоя почек, достигающий иногда степени двустороннего кортикального некроза с клиникой ОПН.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. ГУС, ассоциированный с диареей:	E. Coli, Shigella disenteriae
2. ГУС, не ассоциированный с диареей, спорадический:	Бактерии (Streptococcus pneumoniae) Вирусы (ВИЧ) Лекарственные препараты На фоне беременности Послеродовый Системные заболевания: волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром Идиопатический
3. Семейный, генетический:	Фактор Н, МСР, фактор 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В течении синдрома выделяют 3 периода: продромальный, период разгара и восстановительный период.

Продром заболевания обычно продолжается 2–7 дней и чаще всего проявляется диареей и рвотой. Реже развитию ГУС предшествует инфекция верхних или нижних дыхательных путей, чаще вирусной этиологии. К ним присое-

диняются неврологические расстройства, недостаточность периферического кровотока и обменные нарушения. Отмечается бледность кожи и слизистых, склеры нередко инъецированы, появляется пастозность век, губ. В конце продромального периода возникает олигоанурия.

Период разгара характеризуется тремя ведущими синдромами: гемолитической анемией, диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием с тромбоцитопенией и ОПН. У многих больных быстро прогрессирует анурия, с распространёнными отёками (у ряда больных отёки могут отсутствовать из-за значительной потери жидкости со стулом и путём перспирации), азотемия, токсическая энцефалопатия, отёк лёгких, артериальная гипертензия. У тяжёлых больных могут отмечаться упорные судороги, кома, лёгочная недостаточность или признаки миокардита, сердечной недостаточности.

Неврологические нарушения разнообразны, и выявляются у половины больных. Беспокойство сменяется вялостью, возможно развитие комы. Мышечные подёргивания, судороги, и гипорефлексия указывают на необходимость экстренного применения диализа до появления более серьёзных признаков поражения ЦНС при ГУС. У части больных выявляются менингеальные симптомы – положительный симптом Кернига и ригидность затылочных мышц. Давление спинномозговой жидкости может быть повышено, содержание белка – несколько увеличено, но отсутствие плеоцитоза и нормальное содержание сахара в ликворе помогают дифференцировать ГУС от менингита. Эти нарушения функции ЦНС объясняются как уремической интоксикацией, так и рассеянным капиллярным тромбозом сосудов мозга, либо вызываются сопутствующим вирусом.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом, нарушениями ритма. Степень поражения миокарда соответствует выраженности гиперкалиемии. Артериальное давление повышается, стойкая артериальная гипертензия является неблагоприятным прогностическим признаком и косвенно указывает на тяжёлый необратимый некроз коркового слоя почек. Артериальная гипертензия и гиперкалиемия, как правило, приводят к сердечной недостаточности. При раннем применении диализа перикардит встречается редко.

Соответственно тяжести метаболических расстройств и ацидоза появляется одышка. Над лёгкими выслушивается жёсткое дыхание, реже – мелкопузырчатые хрипы. Если начало синдрома протекало на фоне ОРВИ, то обычно диагностируется пневмония. Нередким осложнением гипергидратации является отёк лёгких с характерной клинической картиной (затемнение прикорневой зоны в виде силуэта бабочки со свободной от затемнения периферической зоной).

Олигоанурия частично компенсируется деятельностью ЖКТ и потовых желез. В просвет кишечника может выделяться до 1,5–2 г мочевины в сутки. Азотемия и электролитные нарушения усиливают симптомы гастроэнтерита. Может развиваться парез кишечника. Однако это осложнение чаще встречается в полиуретическую фазу и связано с гипокалиемией. У большинства больных отмечается гепато-спленомегалия.

При адекватной патогенетической терапии олигоанурическая стадия переходит в полиуретическую, которая не менее опасна для больного, так как организм больного катастрофически теряет воду и электролиты.

Тяжесть и длительность полиурической фазы зависит от глубины поражения гломерул и темпа регенерации клеток канальцевого эпителия. Длительность полиурической фазы – 3–4 недели. Уже в конце 1-й недели полиурической стадии исчезает гиперазотемия и восстанавливается водно-электролитный баланс.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ, ДИАГНОСТИКА

Данные клинического анализа крови зависят от периода заболевания и компенсаторных возможностей организма. В периоде разгара заболевания в общем анализе крови у больных детей наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до миелоцитов и бластных клеток. Но иногда наблюдается лейкопения и эозинофилия. Показатели СОЭ могут быть в пределах нормы. Количество тромбоцитов крови всегда снижено, степень тромбоцитопении совпадает с остротой гемолитического криза, (в среднем около $100 \cdot 10^9/\text{л}$). Анемия может быть значительной, чаще нормохромной, гиперрегенераторной, с выраженным анизоцитозом, наряду со значительным снижением гематокрита (до 10–15%). Содержание гемоглобина всегда становится ниже 100 г/л, эритроцитов – менее $2,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Важное диагностическое значение имеет обнаружение в мазке крови фрагментированных эритроцитов – шизоцитов (более 1% эритроцитов).

Гемолитический характер анемии подтверждается повышением общего билирубина сыворотки крови (за счёт непрямого билирубина), снижением содержания гаптоглобина, значительным повышением уровня свободного гемоглобина в плазме. В ряде случаев (обычно у детей старше 2 лет), когда поражение почек ещё имеет обратимый характер и не проявилось олигоанурией, выявляется гемоглобинурия. Уровень мочевины в крови обычно выше нормы и составляет в среднем 30–40 ммоль/л, креатинина – 0,3–0,5 ммоль/л. Скорость прироста уровня мочевины крови зависит от интенсивности катаболических процессов. Чаше суточный прирост мочевины колеблется в пределах 4,9–9,9 ммоль/л, а креатинина 0,88–0,132 ммоль/л. Прирост мочевины свыше 6,6 ммоль/л является показанием к экстракорпоральной детоксикации. Нередко наблюдается гипоальбуминемия (30,0–17 г/л). Гипоальбуминемия ниже 25 г/л является неблагоприятным прогностическим признаком у детей раннего возраста с ГУС на фоне кишечной инфекции.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются повышением в крови концентрации внутриклеточных электролитов (калий, магний, фосфаты) и снижением концентрации внеклеточных электролитов (натрия и хлора), которое обычно соответствует тяжести дегидратации в результате рвоты и диареи.

Гемокоагуляционные изменения зависят от фазы ДВС-синдрома. Гиперкоагуляция сопровождается укорочением времени свёртывания венозной крови, времени рекальцификации, увеличением степени тромботеста, нормальным или несколько увеличенным уровнем факторов протромбинового комплекса. В крови и моче определяются продукты деградации фибрина; антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови компенсаторно увеличивается. В фазу гипокоагуляции, которая обычно наблюдается в терминальный период заболевания, вследствие потребления факторов свёртывания отмечаются удлинение времени свёртывания, времени рекальцификации, уменьшение степени тромботеста, снижение факторов, принимающих участие в образовании активного кровяно-

го тромбoplastина, факторов протромбинового комплекса и уровня фибриногена. Обычно эти изменения сопровождаются обширными кровоизлияниями на местах инъекций и тяжёлыми кровотечениями из респираторного или желудочно-кишечного тракта.

Изменения в моче не имеют специфичности, но на высоте олигоанурии плотность мочи снижена и не превышает 1010 г/л, выявляется умеренная лейкоцитурия, макро- или микрогематурия и цилиндрурия. На фоне гемоглобинурии моча приобретает тёмнокоричневый и даже чёрный цвет. Характерным для ГУС является обнаружение в моче фибриновых комков. Рыхлый слизистый комок величиной от кукурузного зерна до лесного ореха белого или слегка розоватого цвета, плавающий в моче, имеет большое диагностическое значение, поскольку указывает на процесс внутрисосудистого свёртывания с отложением фибрина на эндотелии капилляров клубочков почек.

В кале нередко выявляются патогенные штаммы кишечной палочки O157:H7.

Жизнеугрожаемые явления в виде помрачения сознания, судорог, нарушения дыхания, сердечной деятельности возникают в поздней стадии заболевания на фоне и в результате тяжёлой интоксикации и гипергидратации, обусловленной поздним установлением диагноза и излишним усердием в проведении инфузионной терапии у детей без диуреза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА – см. раздел «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» (ТТП).

ЛЕЧЕНИЕ ГУС

Лечение детей, больных ГУС, ассоциированного с диареей, имеет свои особенности. В случаях, когда причиной заболевания была *Escherichia coli*, продуцирующая шига-подобный токсин, лечение ограничивается поддерживающей терапией, но при наличии септических осложнений антибиотики показаны. Если же заболевание возникло на фоне инфицирования *Shigella dysenteriae*, то проводится поддерживающая терапия + антибиотики. Поддерживающая терапия направлена на сохранения гематокрита в приемлемых пределах, нормализацию содержания электролитов в сыворотке крови и поддержание водного баланса, а также на борьбу с гипертензией и судорогами. Раннее проведение диализа или перитонеального диализа для коррекции биохимических показателей сыворотки и восстановления объёма крови снизило смертность тяжелобольных детей этой группы до 1–4%. Считается, что неблагоприятный прогноз исхода заболевания увеличивается при анурии свыше 7 суток, олигурии больше 14 суток, гипертензии и лихорадке. Осуществляется ежедневный контроль за гематокритом и числом тромбоцитов. Если гематокрит меньше 20%, больному переливают эритроцитарную массу. Переливание тромбомассы производят лишь если их уровень ниже $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или при клинических признаках кровотечения. Проведение плазмафереза при этих формах ГУС считается нецелесообразным. Результаты многоцентрового исследования показали неэффективность применения плазмы, внутривенного введения IgG, фибринолитиков, антитромбоцитарных препаратов, кортикостероидов и антиоксидантов в острой фазе заболевания. В то же время, раннее ограничение белка в рационе питания и использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) оказывает благоприятный эффект на отдалённые почечные исходы. Длительное применение этого подхода приводило к нормализации АД, снижению протеинурии и улучшению показателей клубочковой фильтрации.

У детей с терминальной почечной недостаточностью пересадка почки считается эффективным и безопасным методом лечения.

Следует подчеркнуть, что ГУС, ассоциированный с диареей (шига-токсином) не относится к доброкачественным заболеваниям: 70% пациентов с ГУС нуждаются в переливании эритроцитарной массы, 50% – в проведении диализа, а у 25% выявляется поражение нервной системы, включая инсульт, судороги и кому. Несмотря на то, что в результате широкого применения диализа смертность среди младенцев и детей раннего возраста в развитых странах снизилась, однако от 3 до 5% пациентов умирают в острой фазе этой формы ГУС. Результаты долгосрочных исходов после ГУС, ассоциированного с шига-токсином, у 3476 пациентов, за которыми наблюдали свыше 4 лет после эпизода ГУС, показали, что 12% пациентов умерли или у них раз-

вилась терминальная почечная недостаточность, а у 25% пациентов показатель клубочковой фильтрации был ниже 80 мл/мин на 1,73 м². Степень тяжести острого процесса, особенно поражение центральной нервной системы и необходимость в проведении диализа на начальных этапах заболевания, служила предиктором менее благоприятного долгосрочного прогноза. ГУС, ассоциированный с шига-токсином, «запускаемый» *Shigella dysenteriae*, практически всегда осложняется бактериемией и септическим шоком, системным внутрисосудистым свёртыванием крови и кортикальным некрозом, и сопровождается высоким показателем смертности (приблизительно 30%) .

В лечении ГУС не ассоциированного с диареей (шига-токсином), разработаны другие подходы. Приводим схему лечебных подходов к различным по происхождению вариантам ГУС:

Спорадический	! Бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	! Антибиотики, плазму не применяют
	! Вирусы (ВИЧ).....	! Плазма
	! Лекарства.....	! Отмена препарата, плазма
	! На фоне беременности.....	! Родоразрешение, плазма
1	! Послеродовый.....	! Плазма
	! Волчанка.....	! Стероиды, плазма
	! Склеродермия.....	! Контроль АД
	! Антифосфолипидный синдром.....	! Антикоагулянты
	! Идиопатический.....	! Плазма
Семейный.....	! Генетический (Фактор H, MCP, Фактор 1.	! Плазма

Несмотря на то, что прогноз при ГУС, не ассоциированном с диареей, неблагоприятный, после внедрения процедур с использованием плазмы смертность снизилась с 50 до 25%. Предполагается, что плазмозамена более эффективна по сравнению с переливанием плазмы, так как из кровотока с плазмой больного удаляются токсические вещества. Однако, это мнение разделяется не всеми. Но в ситуациях, когда количество плазмы, которое можно ввести путём инфузии, ограничено из-за тяжёлой почечной или сердечной недостаточности, плазмообмен следует считать методом выбора. Применение плазмы следует начинать как можно раньше, не позднее 24 часов с момента обращения пациента, поскольку более позднее начало лечения снижает его эффективность. Обычно в ходе 1 сеанса проводится обменное переливание 1 единицы плазмы (40 мл/кг). Лечение можно интенсифицировать, увеличив объём обмениваемой плазмы. Обменное переливание, проводимое 2 раза в сутки в дозе одной единицы плазмы, считается оптимальным для этой группы больных. Что касается инфузии плазмы, рекомендуемая доза составляет 30–40 мл/кг в первые сутки и 10–20 мл/кг в последующем. Ежедневное переливание плазмы следует продолжать, по крайней мере, ещё 2 суток после достижения полной ремиссии. Инфузии плазмы и плазмообмен применяли у пациентов с ГУС и мутациями HFI с целью обеспечения пациентов нормальным HFI. У некоторых пациентов это лечение не давало никакого эффекта, следовало летальный исход или развитие терминальной почечной недостаточности. У других пациентов заболевание приобретало хроническую форму или для повышения показателей HFI до уровня, достаточного для сохранения ремиссии, требовались еженедельные инфузии плазмы. J. D. Stratton и соавт. удалось получить стойкую ремиссию у пациента с мутацией HFI и острым эпизодом ГУС, потребовавшим проведения гемодиализа. Через 3 месяца еженедельно-

го проведения плазмообмена в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина у пациента произошло восстановление функции почек, диализ прекратили и переливания плазмы отменили. Через 1 год после отмены переливаний плазмы у пациента отсутствовали признаки заболевания и пациент не нуждался в диализе.

Применение плазмы противопоказано у пациентов с ГУС, вызванным стрептококком, поскольку плазма взрослого человека содержит антитела против антигена Thomsen-Friedenreich, способные утяжелить течение болезни.

У пациентов с многочисленными тромбозами сосудов микроциркуляторного русла почек (по данным нефробиопсии), рефрактерной гипертензией или признаками гипертензивной энцефалопатии, когда традиционные методы лечения, включая применение плазмы, оказались неэффективными и персистировали тяжёлая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, в ряде случаев положительная динамика была отмечена после выполнения двухсторонней нефрэктомии. Попытки применения других видов лечения, включая назначение антитромбоцитарных препаратов, простациклина, гепарина или фибринолитиков, стероидов и внутривенное введение иммуноглобулинов, у таких больных не увенчалось успехом .

В случаях, когда ГУС развивается в ответ на применение циклоспорина или такролимуса, данные препараты должны быть отменены. У некоторых пациентов обнадёживающие результаты были получены при использовании сиролимуса.

Терминальная почечная недостаточность развивается в 50% (при спорадических формах) ГУС, не ассоциированных с диареей. В отличие от ГУС, ассоциированного с диареей, при ГУС не ассоциированном с диареей пересадка почки не всегда является приемлемым вариантом. Так, приблизительно у 50% пациентов, подвергшихся пересадке почки, наблюдался рецидив заболевания в трансплан-

☆ **Обзоры и лекции**

тате (1). Рецидивы возникают в среднем через 30 суток после трансплантации (в интервале от 0 суток до 16 лет). Эффективного лечения рецидивов не существует. Нарушение функции трансплантата возникает более чем у 90% пациентов, перенёсших рецидив, несмотря на инфузии и обменные переливания плазмы, применение высоких доз преднизолона или отмену циклоспорина. Пациентам, потерявшим первый почечный трансплантат, повторная трансплантация не показана. При выполнении трансплантации почки при ГУС, не ассоциированном с диареей, следует также избегать забора органов от родственных доноров, поскольку процедура забора может послужить фактором риска провокации развития заболевания у самих доноров, что было описано. Данные генетических исследований позволяют точно прогнозировать риск рецидива. У пациентов с мутациями HFI показатель рецидивов колеблется от 30 до 100% и значительно выше, чем у пациентов без мутации HFI. Ввиду того, что HFI относится к плазменным белкам, профисточником которых является печень, пересадка почки не устраняет генетический де-

фект по HFI. Прогноз трансплантации почки благоприятен у пациентов с мутациями MCR,. Поскольку MCR – это мембранный белок, экспрессия которого в почечной ткани значительно выражена, трансплантация почки должна способствовать исправлению локальной дисфункции MCR.

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время профилактика остаётся основным подходом к снижению заболеваемости и смертности, связанной с инфекцией *E. coli*, выделяющий шига-подобный токсин. Осуществляется многоплановый подход, включающий снижение носительства данного штамма среди домашнего скота, а также тщательную профилактику заражения продуктов питания и напитков, особенно в детских коллективах.

С перечнем использованной литературы можно ознакомиться в редакции.

Поступила 3.08.2017 г.